

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/50		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/19984
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	13. April 2000 (13.04.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07179		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 28. September 1999 (28.09.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 45 358.2 2. Oktober 1998 (02.10.98) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): RÖHM GMBH [DE/DE]; Kirschenallee, D-64293 Darmstadt (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETEREIT, Hans-Ulrich [DE/DE]; Händelstrasse 40, D-64291 Darmstadt (DE). BECKERT, Thomas [DE/DE]; Carlo-Mierendorff-Strasse 36, D-64297 Darmstadt (DE). LYNENSKJOLD, Eva [DK/US]; 14911 South East, 49th Street, Bellevue, WA 98006 (US).		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(54) Title: COATED MEDICAMENT FORMS WITH CONTROLLED ACTIVE SUBSTANCE RELEASE			
(54) Bezeichnung: ÜBERZOGENE ARZNEIFORMEN MIT KONTROLLIERTER WIRKSTOFFABGABE			
(57) Abstract <p>The invention relates to a pharmaceutical preparation consisting of: (a) a core containing an active substance, optionally an excipient and common pharmaceutical additives in addition to the salt of an inorganic acid whose proportion in the weight of the core ranges from 2.5 to 97 % by weight and (b) an outer film coating consisting of one or more (meth)acrylate copolymers and optionally common pharmaceutical adjuvants, wherein 40 to 100 % by weight of the (meth)acrylate copolymers consist of 93 to 98 % by weight of radically polymerized C₁- to C₄-alkylesters of acrylic or methacrylic acid and 7 to 2 % by weight of (meth)acrylate monomers with a quaternary ammonium group in the alkyl radical and that may be optionally present in a mixture consisting of 1 to 60 % by weight of one or more additional (meth)acrylate copolymers different from the above-mentioned (meth)acrylate copolymers, consisting of 85 to 100 % by weight of a radically polymerized C₁- to C₄-alkylesters of acrylic or methacrylic acid and optionally and optionally up to 15 % by weight of additional (meth)acrylate monomers with basic groups or acid groups in the alkyl radical.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung bestehend aus (a) einem Kern, enthaltend einen Wirkstoff, gegebenenfalls einen Träger und übliche pharmazeutische Zusatzstoffe, sowie das Salz einer organischen Säure, dessen Anteil am Kerngewicht 2,5 bis 97,5 Gew.-% ausmacht und (b) einem äußeren Überzugsfilm, der aus einem oder mehreren (Meth)acrylat-Copolymeren sowie gegebenenfalls aus üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen besteht, wobei 40 bis 100 Gew.-% der (Meth)acrylat-Copolymeren zu 93 bis 98 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 7 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest bestehen und gegebenenfalls in einer Mischung vorliegen können mit 1 bis 60 Gew.-% einem oder mehreren weiteren, vom erstgenannten (Meth)acrylat-Copolymeren verschiedenen (Meth)acrylat-Copolymeren, die sich zu 85 bis 100 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und gegebenenfalls bis zu 15 Gew.-% weiterer (Meth)acrylat-Monomere mit basischen Gruppen oder Säuregruppe im Alkylrest zusammensetzen.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Überzogene Arzneiformen mit kontrollierter Wirkstoffabgabe

Die Erfindung betrifft das Gebiet der überzogenen Arzneiformen mit kontrollierter Wirkstoffabgabe.

Stand der Technik

EP-A 0 463 877 beschreibt pharmazeutische Zusammensetzungen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, bestehend aus einem Kern mit einem pharmazeutischen Wirkstoff und einem einschichtigen Überzugsfilm der ein wasserabweisendes Salz und ein wasserunlösliches Copolymer aus Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid enthält. Das wasserabweisende Salz kann z. B. Ca- oder Mg-Stearat sein. Es werden sigmoide Freisetzungskurven erhalten.

EP-A 0 225 085, EP-A 0 122 077 und EP-A 0 123 470 beschreiben die Verwendung organischer Säure in Arzneimitteln, die mit verschiedenen Überzügen aus organischen Lösungen versehen werden. Es resultieren im wesentlichen sigmoide Freisetzungsscharakteristiken. EP-A 0 436 370 beschreibt pharmazeutische Zusammensetzungen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, bestehend aus einem Kern mit einem pharmazeutischen Wirkstoff und einer organischen Säure und einem äußeren Überzugsfilm der durch wässriges Sprühen aufgebracht wurde und ein Copolymer aus Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid ist. Dabei werden ebenfalls sigmoide Freisetzungskurven erhalten. Die Verwendung der organischen Säuren in der Salzform wird in keinem der Zitate in Erwägung gezogen.

Aufgabe und Lösung

Es wurde als Aufgabe gesehen, die aus EP-A 0 463 877 und EP-A 0 436 370 bekannten pharmazeutischen Präparationen weiterzuentwickeln. Dabei sollten unter anderem auch bereits bei relativ geringen Schichtdicken sigmoide Freisetzungskurven erhalten werden, die sonst nur mit höheren Aufträgen des Überzugsmittels erreicht werden können. Die Aufgabe wurde gelöst durch eine pharmazeutische Zubereitung bestehend aus

- (a) einem Kern, enthaltend einen Wirkstoff, gegebenenfalls einen Träger und übliche pharmazeutische Zusatzstoffe, sowie das Salz einer organischen Säure, dessen Anteil am Kerngewicht 2,5 bis 97,5 Gew.-% ausmacht und
- (b) einem äußeren Überzugsfilm, der aus einem oder mehreren (Meth)acrylat-Copolymeren sowie gegebenenfalls aus üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen besteht,

wobei 40 bis 100 Gew.-% der (Meth)acrylat-Copolymeren zu 93 bis 98 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 7 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest bestehen und gegebenenfalls in einer Mischung vorliegen können mit

1 bis 60 Gew.-% einem oder mehreren weiteren, vom erstgenannten (Meth)acrylat-Copolymeren verschiedenen (Meth)acrylat-Copolymeren, die sich zu 85 bis 100 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und gegebenenfalls bis zu 15 Gew.-% weiterer (Meth)acrylat-Monomere mit basischen Gruppen oder Säuregruppe im Alkylrest zusammensetzen.

Ausführung der Erfindung

Kerne (a)

Im einfachsten Fall kann der Kern nur aus dem Wirkstoff und dem Salz der organischen Säure zusammengesetzt sein, in der Regel enthält er zusätzlich einen Träger, z. B. ein Nonpareill, und pharmazeutische Hilfsstoffe, wie z. B. hochdisperse Kieselsäure oder Polyvinylpyrolidon (PVP).

Der Kern (a) besteht somit aus

- Wirkstoff bis 97,5 bis 2,5, bevorzugt 80 bis 5 Gew. %
- einem oder mehreren Salzen von organischen Säure 2,5 bis 97,5, bevorzugt 5 bis 80, insbesondere 10 bis 50 Gew. %
- pharmazeutische Hilfsstoffen, 0 - 95, bevorzugt 10 bis 50 Gew. %
- einen Träger 0 bis 95, bevorzugt 10 bis 50 Gew.-%

Die Kerne können z. B. durch direktes Verpressen, Extrusion und anschließende Ausrundung, feuchte oder trockene Granulation oder direkte Pelletierung (z.B. auf Tellern) oder durch Binden von Pulvern (Powder layering) auf wirkstofffreie Kugeln (Nonpareilles) oder wirkstoffhaltige Partikeln hergestellt werden.

Die zusätzlich zum Wirkstoff enthaltenen pharmazeutischen Hilfsstoffe können z. B. Bindemittel, wie Cellulose und deren Derivate, Polyvinylpyrolidon (PVP), Gelatine, (Meth)acrylate, Stärke und deren Derivate oder Zucker sein.

Die Kerne können homogen sein oder einen schichtartigen Aufbau aufweisen, wobei sich der Wirkstoff bevorzugt in der äußeren Schicht befindet.

Salze organischer Säuren:

Die eingesetzten Salze organischer Säuren müssen toxikologisch unbedenklich und in Arzneimitteln verwendbar sein. Bevorzugt sind Alkalisalze (Ammonium, Lithium, Natrium, Kalium). Der bevorzugte Typ hängt von der speziellen Formulierung ab; neben der erfindungsgemäßen Funktionalität sind jedoch auch die pharmakologischen Effekte der Ionen zu berücksichtigen. Bevorzugt sind Salze schwacher organischer Säuren wie Citronensäure, Fumarsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Glutarsäure oder Milchsäure.

Besonders geeignet sind Natrium-Succinat, Natrium-Citrat und Natrium-Acetat. Die Verwendung der Essigsäure als Natrium-Acetat bietet den Vorteil, das nicht mit einer Flüssigkeit sondern mit einem Feststoff gearbeitet werden kann.

Der Typ der Säure kontrolliert die Steilheit Wirkstoffgabekurve insbesondere bei sigmoiden Freigabekurven.

In den erfindungsgemäßen Formulierungen liegen die Salze als äußere Schicht des Kern vor, gebunden durch Bindemittel. Sie werden aufgebracht durch Aufsprühen aus Lösung oder durch pulverförmigen Auftrag unter gleichzeitiger Zugabe von Bindemittellösung.

In Einzelfällen sind jedoch auch Varianten sinnvoll, in denen der Wirkstoff in Mischung mit den Salzen aufgetragen wird oder zwischen der Wirkstoffschicht

und der Salzschrift eine Isolierschrift aufgetragen wird. Das Salz der organischen Säre kann auch zuletzt auf den Kern aufgetragen werden, so daß es die äußere Schicht bildet.

Der Anteil der Salze der organischen Säre(n) am Kerngewicht beträgt 2,5 Gew.% bis 97,5 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 80 Gew.-%, insbesondere 10 - 50 Gew.-%.

Äußerer Überzugsfilm (b)

Der äußere Überzugsfilm, besteht aus einem oder mehreren (Meth)acrylat-Copolymeren sowie gegebenenfalls aus üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, wie z. B. Weichmachern, Pigmenten, Porenbildnern, Netzmitteln, Trennmitteln etc..

Das Erfindungsprinzip beruht auf einer vermuteten Wechselwirkung zwischen dem Salz einer organischen Säre und einem (Meth)acrylat-Copolymeren, bestehend zu 93 bis 98 Gew.-% aus C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäre und 7 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest. Um diese Wechselwirkung sicherzustellen muß das genannte (Meth)acrylat-Copolymere zu mindestens 40 Gew.-% am Aufbau des Überzugs beteiligt sein, um die gewünschte Wechselwirkung zu erreichen. Derartige (Meth)acrylat-Monomere sind handelsüblich und werden seit langem für retardierende Überzüge verwendet. Sie sind praktisch wasserunlöslich. Sie können allein oder Mischung mit anderen (Meth)acrylat-Copolymeren verwendet werden. Will man sigmoide Wirkstofffreisetzungcharakteristiken realisieren, so muß der Überzug (b) zu

mindestens 80, bevorzugt zu 90 oder 100 Gew.-% aus dem genannten Copolymer-Typ bestehen.

Bevorzugte C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure sind Methylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat, Butylmethacrylat und Methylmethacrylat.

Als (Meth)acrylat Monomer mit quarternären Ammoniumgruppen wird 2-Trimethylammoniummethylemethacrylat-Chlorid besonders bevorzugt.

Ein entsprechendes Copolymer, kann z. B. aus 50 - 70 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 40 Gew.-% Ethylacrylat und 7 - 2 Gew.-% - Trimethylammoniummethylemethacrylat-Chlorid aufgebaut sein.

Ein bevorzugtes Copolymer enthält 65 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 5 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylemethacrylat-Chlorid aufgebaut sein (EUDRAGIT® RS)

Mischungen von (Meth)acrylat-Copolymeren

Die Mischung des o. g. Copolymeren mit weiteren (Meth)acrylat-Copolymeren erlaubt die Einstellung individueller Wirkstoff-Freigabeprofile. So können statt sigmoider Kurven z. B. auch Profile mit sofortiger Freisetzung oder z. B. kontinuierliche Freisetzungprofile oder Profile 0. (nullter) oder 1. Ordnung erhalten werden. Je nach Wirkstoffanforderung können auch Übergangsprofile der genannten Typen realisiert werden.

Erfindungsgemäß kann der äußere Überzugsfilm (b) deshalb auch eine Mischung des zu mindestens 40 Gew.-% vorhandenen (Meth)acrylat-Copolymeren, bestehend zu 93 bis 98 Gew.-% aus C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 7 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest, mit 1 - 60 Gew.-%, bevorzugt zu 40 - 60 Gew.-%, eines oder mehreren, bevorzugt einem, weiteren (Meth)acrylat-Copolymeren, das zu 85 bis 100 Gew.-% aus C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und gegebenenfalls bis zu 15 Gew.-% weiterer (Meth)acrylat-Monomere mit funktionellen basischen Gruppen oder Säuregruppen im Alkylrest ausgebaut ist. Bei einem Gehalt von mehr als 15 Gew.-% basischen Gruppen oder Säuregruppen im Alkylrest werden die Wechselwirkungen der Komponenten untereinander in unerwünschter bzw. kaum vorhersehbarer Weise beeinflusst.

Ein geeignetes (Meth)acrylat-Copolymer für eine solche Mischung kann z. B. aus 85 bis weniger als 93 Gew.-% C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und mehr als 7 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest aufgebaut sein. Derartige (Meth)acrylat-Monomere sind handelsüblich und werden seit langem für retardierende Überzüge verwendet.

Ein konkret geeignetes Copolymer enthält z. B. 60 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 10 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid (EUDRAGIT® RL).

Ein weiteres geeignetes (Meth)acrylat-Copolymer für eine Mischung besteht zu 95 bis 100 Gew.-% aus C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der

Methacrylsäure und 0 - 5 Gew.-% aus Acryl- oder Methacrylsäure. Derartige (Meth)acrylat-Monomere sind handelsüblich.

Herstellung der (Meth)acrylat-Copolymere allgemein

Die (Meth)acrylat-Copolymere werden in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten. Sie können als extrudiertes Granulat, gemahlenes Pulver, Lösung oder Dispersion vorliegen.

Überzüge

Der Polymerauftrag hängt von der Größe und Oberfläche der Kerne, von der Löslichkeit der Wirkstoffe und von dem angestrebten Freigabeprofil ab. Er liegt zwischen 5 und 80 Gew.% bezogen auf den Kern, bevorzugt zwischen 10 und 60 %.

Die Überzüge können mehrschichtig oder als Mischung aufgetragen werden. Mischungen der Polymere erlauben die Einstellung bestimmter Steigungen in der zweiten Phase des Freigabeprofiles. Der Gehalt an quaternären Ammoniumgruppen im Überzug regelt die Permeabilität und somit die Diffusionsgeschwindigkeit gelöster Substanzen (McGinity, Ed., Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., Chapter 4, S. 208-216). Je höher der Anteil an hydrophilen, quaternären Ammoniumgruppen, desto schneller ist die Freigabegeschwindigkeit. Man erhält so eine zusätzliche Steuermöglichkeit für die Wirkstoffabgabe in der zweiten Phase des Freigabeprofiles.

Weitere Zusatzstoffe

Sie dienen vor allem als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten. Sie können die Permeabilität der Überzüge beeinflussen, was ggf. als zusätzlicher Steuerparameter genutzt werden kann.

- Weichmacher:

Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Glycerinester, Phtalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 4000 bis 20.000. Bevorzugte Weichmacher sind Triethylcitrat und Acetyltriethylcitrat. Sind in der Regel Ester und bei Raumtemperatur flüssig: Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl

- Antihafmittel:

Diese Substanzen, die in der Regel lipophile Eigenschaften besitzen, werden den Sprühsuspensionen zugesetzt und verhindern eine Agglomeration der Kerne während der Befilmung. Bevorzugt werden Talkum, gemahlene Kieselsäure oder nicht ionische Emulgatoren mit einem HLB-Wert zwischen 3 und 8 eingesetzt. Die Mengen liegen zwischen 3 und 100 Gew % bezogen auf das Polymere

- Als weitere Zusätze können in an sich bekannter Weise z. B. Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Porenbildner, Pigmente, Glanzmittel etc. zugegeben werden.

Auftrag des Filmüberzuges:

Auftragsverfahren erfolgt mittels Sprühauftrag aus organischer Lösung, oder wäßrigen Dispersionen durch Schmelzen oder durch direkten Pulverauftrag. Für die Ausführung ist dabei entscheidend, daß gleichmäßige, porenfreie Überzüge entstehen.

Auftragsverfahren gemäß Stand der Technik s. z.B. Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Überzogene Arzneiformen" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Kap 7, S.165 - 196

Für die Applikation sind relevante Eigenschaften, geforderte Tests und Spezifikationen in Arzneibüchern aufgelistet.

Details sind den gängigen Lehrbüchern zu entnehmen, z.B.:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Florida - Basel.
- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P. : Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), insbesondere Kapitel 15 und 16, S. 626 - 642.
- Gennaro, A.,R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Chapter 88, S. 1567 - 1573.

- List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Wirkstoffe (Biologisch aktive Substanzen):

Die im Sinne der Erfindung eingesetzten Arzneistoffe sind dazu bestimmt, am oder im menschlichen oder tierischen Körper Anwendung zu finden, um

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen lassen.
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen.
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Gebräuchliche Arzneistoffe sind Nachschlagewerken, wie z.B. der Roten Liste oder dem Merck Index zu entnehmen.

Erfindungsgemäß können alle Wirkstoffe eingesetzt werden, die die gewünschte therapeutische Wirkung im Sinne der obigen Definition erfüllen und eine ausreichende thermische Stabilität besitzen.

Wichtige Beispiele (Gruppen und Einzelsubstanzen) ohne Anspruch auf Vollständigkeit sind folgende:

Analgetika,
Antiallergika, Antiarrhythmika
Antibiotika, Chemotherapeutika, Antidiabetika, Antidote,
Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika,
Antikoagulantia, Antimykotika, Antiphlogistika,
Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer,
Broncholytika/Antiasthmatica, Cholinergika, Corticoide (Interna),
Dermatika, Diuretika, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und
Transportproteine, Expectorantien, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel,
Hormone und deren Hemmstoffe, Hypnotika/Sedativa, Kardiaka, Lipidsenker,
Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren,
Psychopharmaka, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe,
Spasmolytika, Sympatholytika, Sympathomimetika, Vitamine,
Wundbehandlungsmittel, Zytostatika.

Bevorzugte Wirkstoffe für verzögerte Wirkstoffabgabe sind:

Nifedipin, Diltiazem, Theophyllin, Diclofenac Na, Ketoprofen, Ibuprofen,
Indometazin, Diltiazem, Ambroxol, Terbutalin, Vincamin, Propranolol,
Pentoxifyllin, Kodein, Morphin, Etilefrin, Carbamazepin bzw. deren
therapeutische eingesetzte Salze.

Applikationsformen und weitere Ausgestaltungen

Grundsätzlich könne die beschriebenen Arzneiformen direkt durch orale Applikation zur Anwendung kommen. Bevorzugt bei multipartikulären Formen (Multi Unit Dosage Forms) schließt man jedoch weitere Verarbeitungsschritte an:

Die erfindungsgemäß hergestellte überzogenen Formen können als Einzeldosen in Gelatinekapseln und Beutel (Sachets) oder in geeignete Mehrdosenbehälter mit Dosiereinrichtung abgefüllt werden. Die Einnahme erfolgt in fester Form oder suspendiert in Flüssigkeiten.

Durch Verpressen erhält man aus Granulaten, ggf. nach Zumischung weiterer Hilfsstoffe, Tabletten die nach der Einnahme zerfallen und die Retardieten Untereinheiten freisetzen. Ebenso möglich ist die Einbettung von Agglomeraten in Polyethylenglykol oder Lipide zur Herstellung von Suppositorien oder vaginalen Arzneiformen.

Die Überzüge (b) können zusätzlich noch mit Überzügen des Standes der Technik kombiniert bzw. überzogen werden. Geeignet sind hierfür insbesondere (Meth)acrylat-Copolymere, die zu 10 bis 60 Gew.-% Methacrylsäure-Reste enthalten und im übrigen z. B. aus Methylmethacrylat und/oder Ethylacrylat aufgebaut sind (Typ EUDRAGIT® L oder S). Auf diese Weise können in Kombination mit den erfindungsgemäßen Formulierungen zusätzlich geschmacksisolierende Eigenschaften oder Formulierungen zur gezielte Freisetzungen im Colon realisiert werden.

BEISPIELE

Verwendete Copolymere

Copolymer 1:

65 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 5 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylemethacrylat-Chlorid (EUDRAGIT® RS).

Copolymer 2:

60 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 10 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylemethacrylat-Chlorid (EUDRAGIT® RL).

Copolymer 3:

30 Gew.-% Ethylacrylat, 69 Gew.-% Methylmethacrylat und 1 Gew.-% Methacrylsäure (EUDRAGIT® NE 30D).

Herstellung der überzogenen Theophyllin-Präparationen

Die Herstellung der wirkstoffhaltigen Pelletkerne erfolgt in an sich bekannter Weise in einem konventionellen Dragierkessel im Einstreuverfahren. Dabei rotieren die Trägerkerne (Nonpareilles) in dem Kessel und werden unter kontinuierlichem Befeuchten mit der Bindemittellösung (Sprühen, Düsendurchmesser 1 mm, Sprühdruk 0,5 bar, Sprühgeschwindigkeit 3 bis 6 g/min) mit der Pulvermischung (Einstreuen) zu Pellets aufgebaut. Anschließend wird das Produkt im Trockenschrank (24 Stunden bei 40 °C) getrocknet und die benötigte Teilchengrößenfraktion abgesiebt.

Es wurden in allen Beispielen Nonpareilles (0,5 - 0,6 mm) als Träger verwendet. Auf diese wurde Theophyllin als Wirkstoff, das jeweilig verwendete Salz der organischen Säure in unterschiedlichen Menge aufgebracht. Als pharmazeutische Hilfsstoffe wurden ein Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 25) in, und hochdisperse Kieseläure (Aerosil 200) oder Saccharose eingesetzt. Die Einstreuzeit betrug zwischen 77 und 142 min, bei 40 Kesselumdrehungen pro Minute.

Der Überzug wird nach bekanntem Verfahren in einem Wirbelschichtgerät aufgetragen. Es wurden wäßrige Dispersionen mit 30 Gew.-% Copolymergehalt eingesetzt. Zusätzlich wurden Triethylcitrat als Weichmacher und Talkum als Trennmittel verwendet.

Messung der Theophyllin-Freisetzung

Die Bestimmung der Wirkstoffabgabe erfolgt in an sich bekannter Weise nach Pharm. Eur. in einem Paddle-Gerät bei einer Drehzahl von 100/min in gereinigtem Wasser oder Phosphatpuffer pH 6,8. Die Bestimmung der freigesetzten Wirkstoffmenge erfolgt photometrisch. Die Meßdauer richtet sich nach dem eingestellten Freigabeprofil und liegt zwischen 10 und 24 Stunden mit Meßpunkten nach jeweils 1 oder 2 Stunden. Nach Abschluß der Bestimmung wird die Testflüssigkeit mit dem verbleibenden Pelletresten homogenisiert und die enthaltene Wirkstoffmenge als 100%-Wert der Berechnung zu Grunde gelegt.

Beispiel 1:

Freisetzungskurve zum Einfluß verschiedener Mengen (21, 32 und 43 Gew.-%) Natrium-Acetat bei Theophyllin/Natriumacetat-Kernen mit einem Überzugsauftrag von 30 Gew.-% Copolymer 1.

Beispiel 2:

Freisetzungskurve zum Einfluß verschiedener Schichtdicken (20, 30 und 40 Gew.-%) von Copolymer 1 auf Theophyllin/Natriumacetat-Kernen.

Beispiel 3:

Vergleich der Freigabe von Theophyllin aus Theophyllin/Natrium-Succinat (Na-Succinat) und Theophyllin/Bernsteinsäure-Präparationen mit 42 und 60 Gew.-% Überzugsauftrag von Copolymer 1.

Beispiel 4:

Freisetzungskurve zum Einfluß verschiedener Schichtdicken (10, 20, 30 und 40 Gew.-%) einer Mischung (1:1) von Copolymer 1 und Copolymer 2 auf Theophyllin/Natriumacetat-Kernen.

Beispiel 5:

Freisetzungskurve zum Einfluß verschiedener Schichtdicken (10, 20, 30 und 40 Gew.-%) einer Mischung (1:1) von Copolymer 1 und Copolymer 3 auf Theophyllin/Natriumacetat-Kernen.

Die Rezepturen für die Beispiele 1 bis 5 sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt (Alle Angaben in g):

Beispiel	1	2	3	4	5
KERNE					
1) Einstreugemisch					
Nonpareilles	700	700	700	700	700
Theophyllin	901/675/450	675	420	675	675
Na-Acetat	450/675/901	675	-	675	675
Na-Succinat/ Bernstein-Sre.			960 / 700		
Kollidon 25	42	42	43 / 35	42	42
Aerolsil 200	7	7	7 / 6	7	7
2) Bindemittel-Lösung					
Kollidon 30	20	20	-	20	20
Saccharose	-	-	276 / 97	-	-
Ethanol	-	-	135 / 28	-	-
Wasser	380	380	430 / 85	380	380
KERNE + ÜBERZÜGE					
Menge der überzogene Kerne	500	500	500	500	500
Copolymer 1-Dispersion 30 %-ig	500	333/500/667	1005	83/167/250/333	83/167/250/333
Copolymer 2-Dispersion 30 %-ig	-	-	-	125/167/250/333	-
Copolymer 3-Dispersion 30 %-ig	-	-	-	-	83/167/250/333
Triethylcitrat	30	27/40/53	38	10/20/30/40	10/20/30/40
Talkum	75	50/75/100	159	25/50/75/100	25/50/75/100
Wasser	670	447/670/893	1179	225/447/670/893	225/447/670/893

PATENTANSPRÜCHE

1. Pharmazeutische Zubereitung bestehend aus

- (a) einem Kern, enthaltend einen Wirkstoff, gegebenenfalls einen Träger und übliche pharmazeutische Zusatzstoffe, sowie das Salz einer organischen Säure, dessen Anteil am Kerngewicht 2,5 bis 97,5 Gew.-% ausmacht und
- (b) einem äußeren Überzugsfilm, der aus einem oder mehreren (Meth)acrylat-Copolymeren sowie gegebenenfalls aus üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen besteht,

wobei 40 bis 100 Gew.-% der (Meth)acrylat-Copolymeren zu 93 bis 98 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 7 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest bestehen und gegebenenfalls in einer Mischung vorliegen können mit

1 bis 60 Gew.-% einem oder mehreren weiteren, vom erstgenannten (Meth)acrylat-Copolymeren verschiedenen (Meth)acrylat-Copolymeren, die sich zu 85 bis 100 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und gegebenenfalls bis zu 15 Gew.-% weiterer (Meth)acrylat-Monomere mit basischen Gruppen oder Säuregruppe im Alkylrest zusammensetzen.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der (Meth)acrylat-Copolymer-Anteil des äußeren Überzugsfilms (b) eine Mischung ist aus

99 bis 40 Gew.-% eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das zu 93 bis 98 Gew.-% aus C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 7 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest besteht, und

1 - 60 Gew.-% eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das zu 85 bis weniger als 92 Gew.-% aus C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und mehr als 7 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest aufgebaut ist.

3. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der (Meth)acrylat-Copolymer-Anteil des äußeren Überzugsfilms (b) eine Mischung ist aus

99 bis 40 Gew.-% eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das zu 93 bis 98 Gew.-% aus C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 7 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest besteht, und

1 - 60 Gew.-% eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das zu 95 bis 100 Gew.-% aus C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 0 - 5 Gew.-% aus Acryl- oder Methacrylsäure aufgebaut ist.

4. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als (Meth)acrylat-Monomer mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid verwendet wird.
5. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Salz der organischen Säure Ammonium-, Lithium-, Natrium- oder Kalium-Salze der Citronensäure, Fumarsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Glutarsäure oder Milchsäure verwendet werden.
6. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie zu Tabletten verpreßt ist.
7. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie von einer Gelatinekapsel umhüllt ist.
8. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich mit einem (Meth)acrylat-Copolymer, welches 10 - 60 Gew.-% Methacrylsäurereste enthält, umhüllt ist.
9. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz der organischen Säure die äußere Schicht des Kerns bildet.

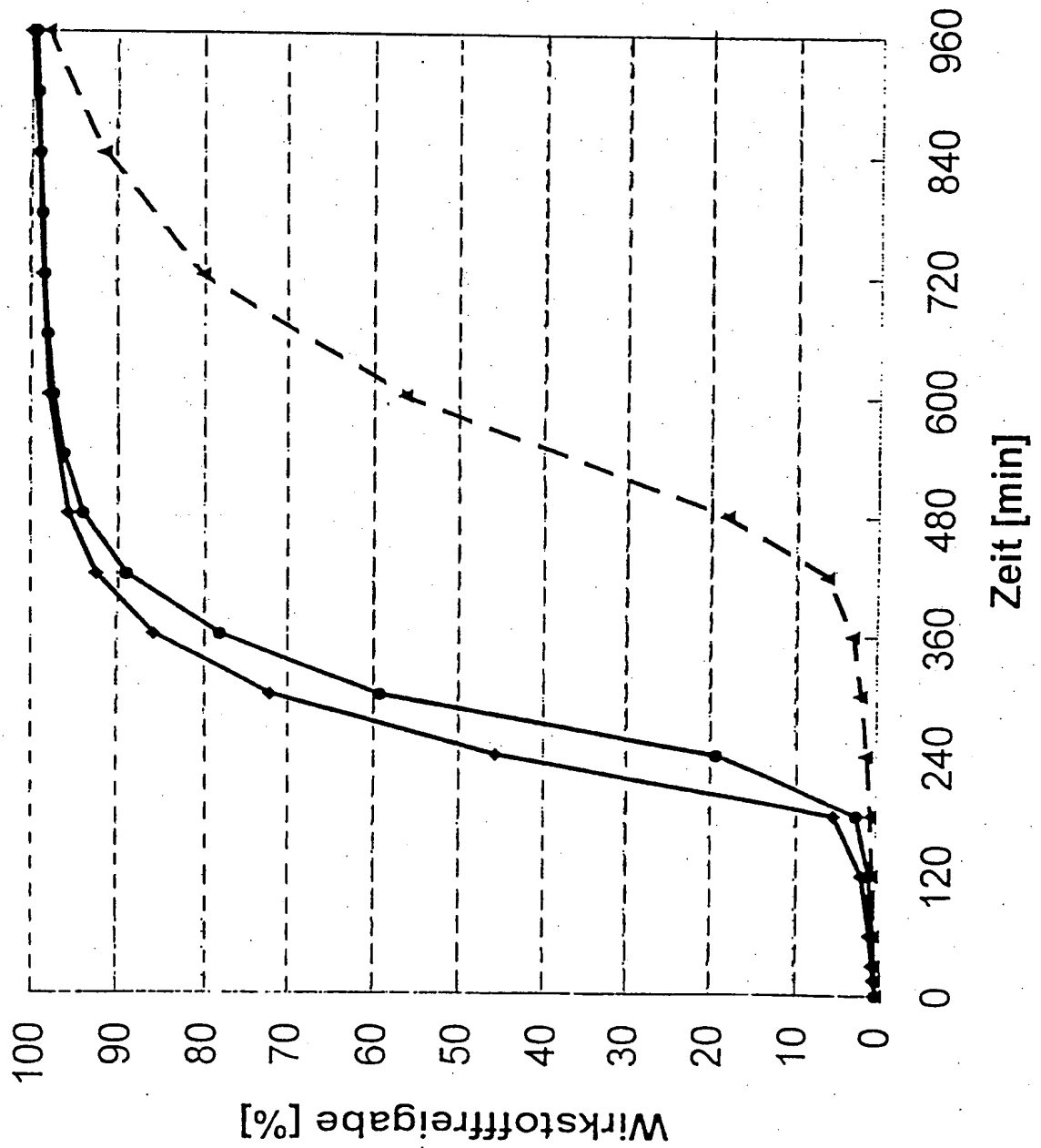
Natriumacetat:

—●— 43%

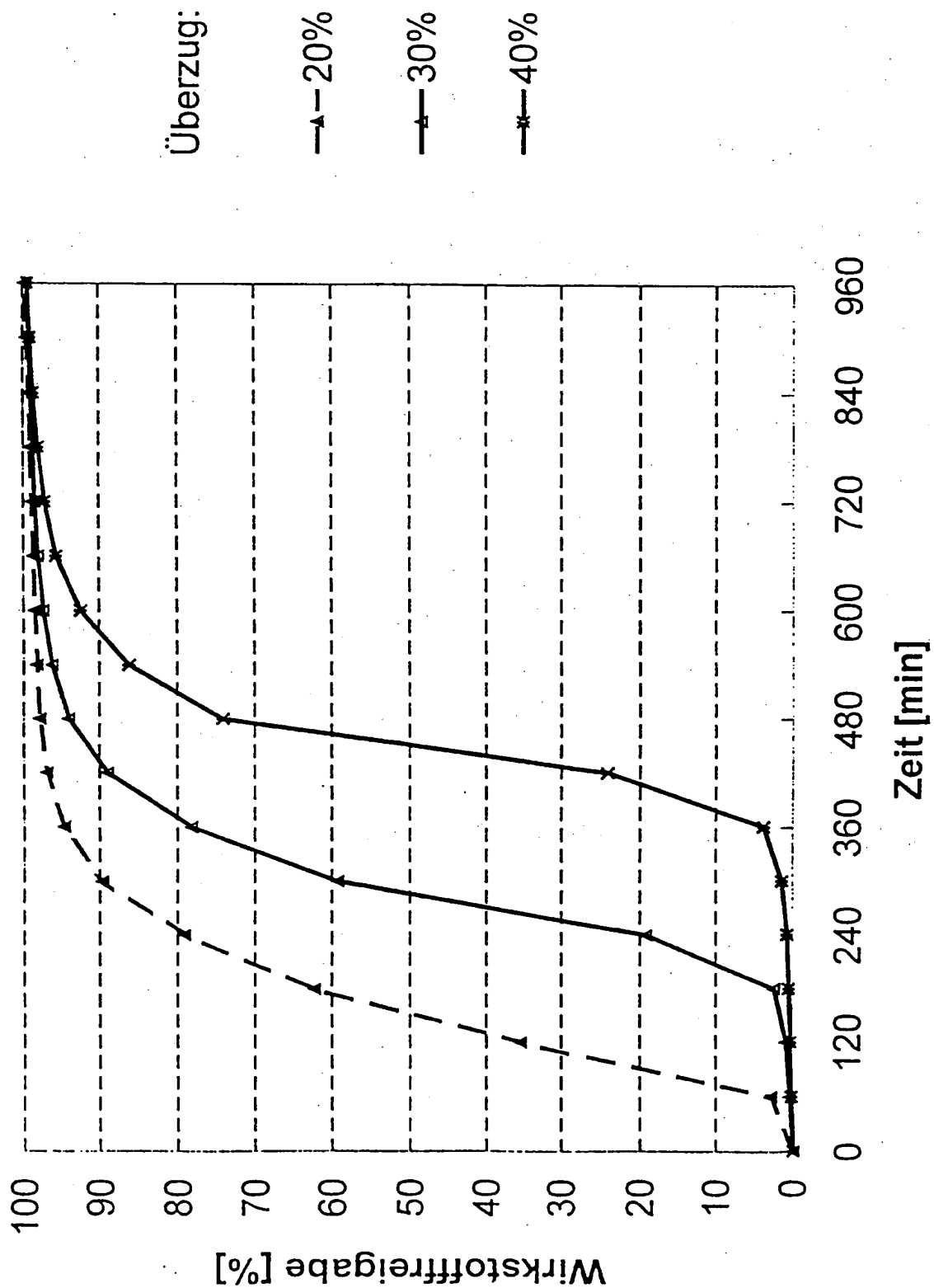
—●— 32%

—▲— 21%

BEISPIEL 1

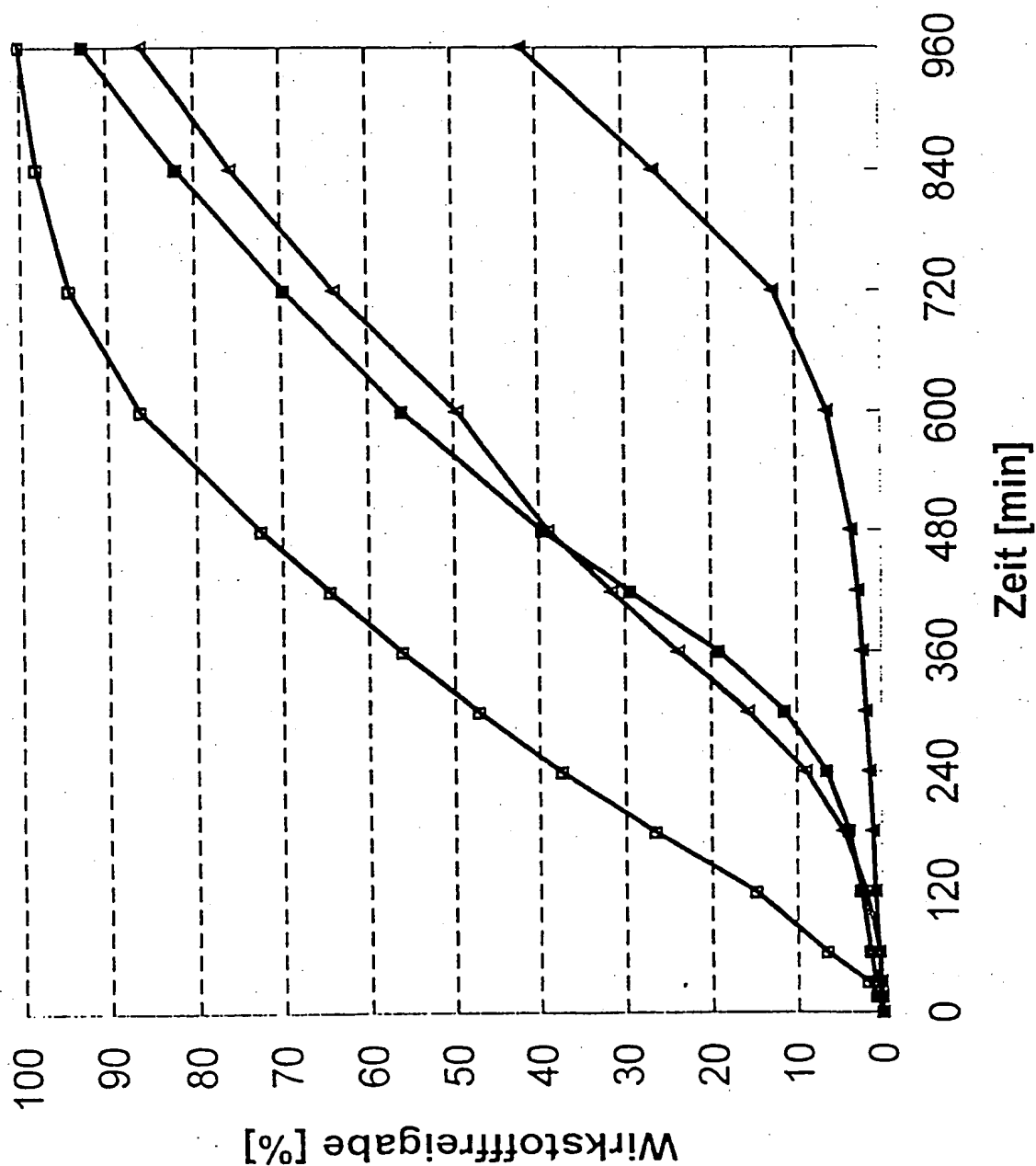


BEISPIEL 2

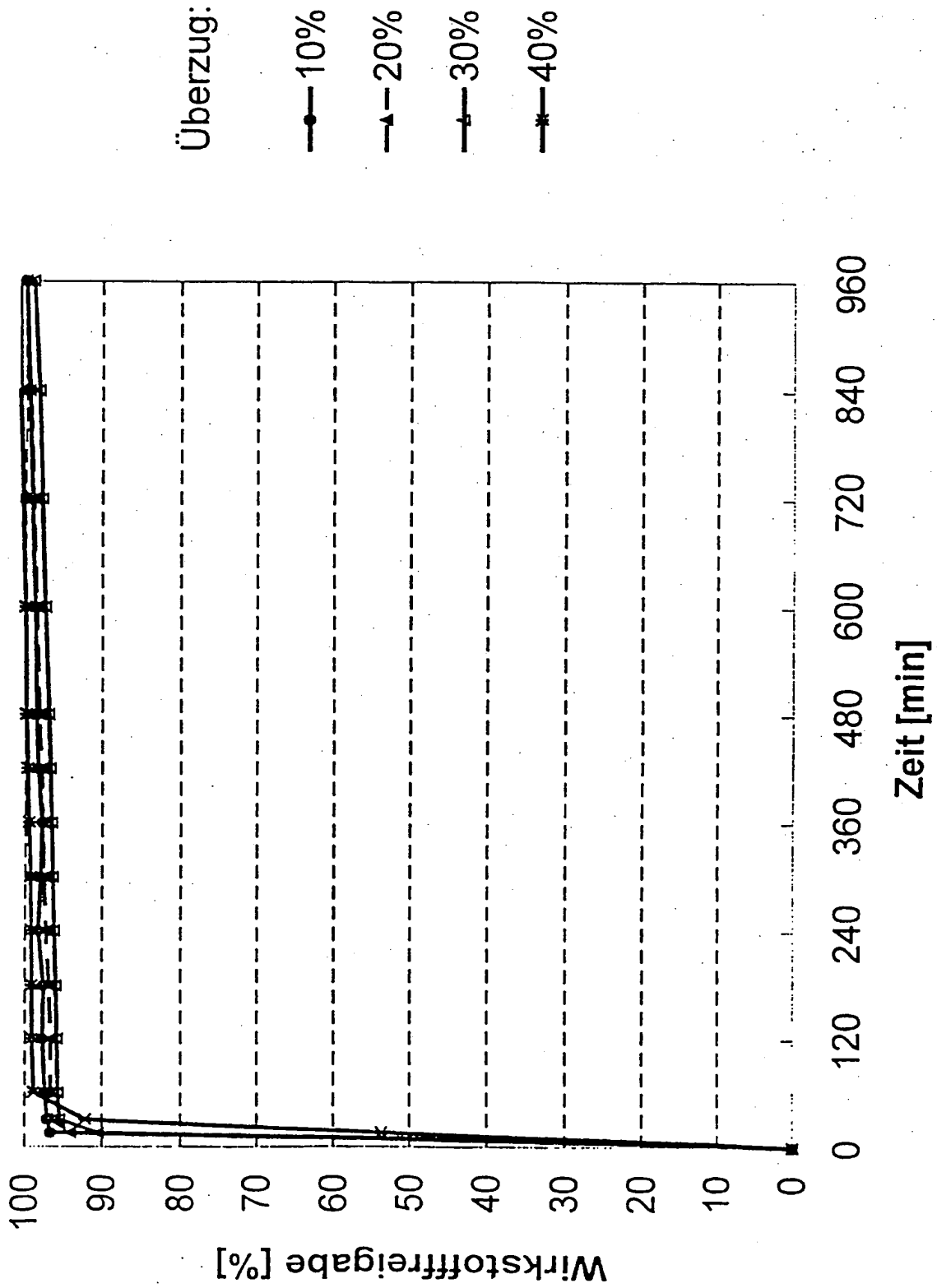


3/5

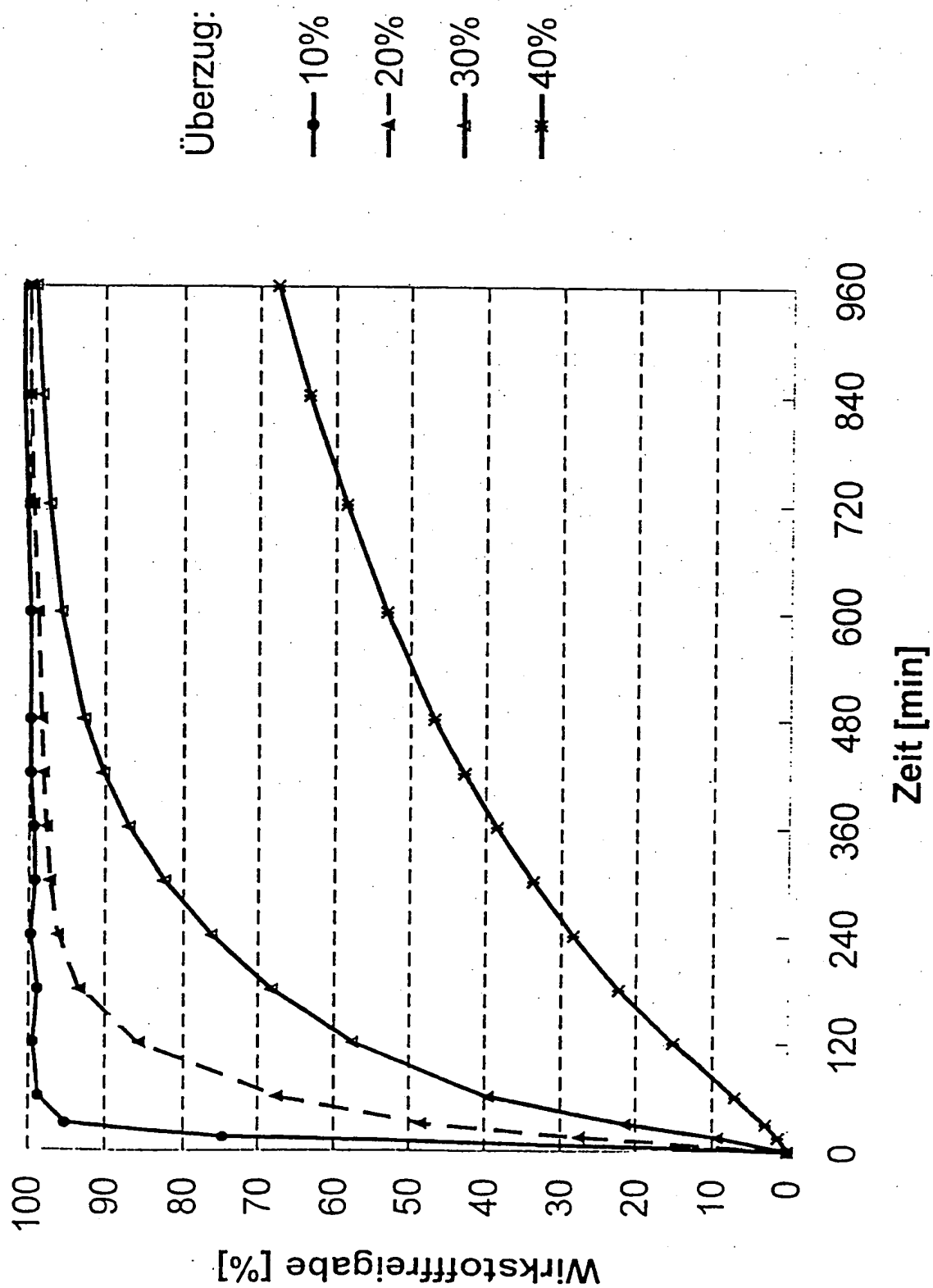
BEISPIEL 3



BEISPIEL 4



BEISPIEL 5



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.